

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/004145

International filing date: 03 March 2005 (03.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-61426  
Filing date: 04 March 2004 (04.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

03.03.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2004年 3月 4日  
Date of Application:

出願番号 特願2004-061426  
Application Number:

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

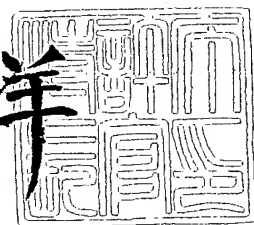
JP2004-061426

出願人 キッセイ薬品工業株式会社  
Applicant(s):

2005年 4月 7日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 JP-A0406-0  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07H 17/00  
C07D309/12

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 伏見 信彦

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 寺西 弘孝

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 清水 和夫

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 米窪 滋

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 伊東 史顕

【発明者】  
【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原 4 3 6 5 - 1 キッセイ薬品工業株式会社中央研究所内  
【氏名】 伊佐治 正幸

【特許出願人】  
【識別番号】 000104560  
【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社  
【代表者】 神澤 陸雄  
【電話番号】 0263-25-9081

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 066017  
【納付金額】 21,000円

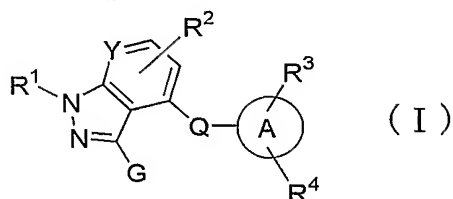
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

下記一般式 (I) で表される含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

## 【化 1】



## 〔式中〕

R<sup>1</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ジヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、-J-N (R<sup>5</sup>)-Z<sup>1</sup>、-J-CON (R<sup>5</sup>)-Z<sup>1</sup>、又は環置換基として下記置換基群 α から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい下記置換基 (a) ~ (d) であり；

(a) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、(b) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(c) C<sub>6-10</sub>アリール基又は (d) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、カルボキシ基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、-U-V-W-N (R<sup>6</sup>)-Z<sup>2</sup>、又は環置換基として下記置換基群 α から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい下記置換基 (i) ~ (x x v i i i) であり；

(i) C<sub>6-10</sub>アリール基、(i i) C<sub>6-10</sub>アリール-O-、(i i i) C<sub>6-10</sub>アリール-S-、(i v) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(v) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、(v i) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、(v i i) ヘテロアリール基、(v i i i) ヘテロアリール-O-、(i x) ヘテロアリール-S-、(x) ヘテロアリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(x i) ヘテロアリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、(x i i) ヘテロアリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、(x i i i) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、(x i v) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-O-、(x v) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-S-、(x v i) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(x v i i) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、(x v i i i) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、(x i x) ヘテロシクロアルキル基、(x x) ヘテロシクロアルキル-O-、(x x i) ヘテロシクロアルキル-S-、(x x i i) ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(x x i i i) ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、(x x i v) ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、(x x v) 芳香族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基又は (x x v i i i) 芳香族環状アミノ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基

Jは、水酸基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、又はC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であ



り；

Uは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は単結合であり（但し、Uが $-O-$ 又は $-S-$ の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

$Z^1$ 及び $Z^2$ は、独立して、水素原子、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基、ホルミル基、 $-R^A$ 、 $-COR^B$ 、 $-SO_2R^B$ 、 $-CON(R^C)R^D$ 、 $-CSN(R^C)R^D$ 、 $-SO_2NHR^A$ 又は $-C(=NR^B)N(R^F)R^G$ であり；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^A$ 、 $R^C$ 及び $R^D$ は、独立して、水素原子、下記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（ $xxix$ ）～（ $xxxii$ ）であり；

（ $xxix$ ） $C_{6-10}$ アリール基、（ $xxx$ ）ヘテロアリール基、（ $xxxii$ ） $C_{3-7}$ シクロアルキル基又は（ $xxxiii$ ）ヘテロシクロアルキル基

或いは、 $Z^1$ 及び $R^5$ 或いは $Z^2$ 及び $R^6$ が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

$R^C$ 及び $R^D$ が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

$R^B$ は、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{6-10}$ アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基（ $xxxiii$ ）～（ $xxxvi$ ）であり；

（ $xxxiii$ ） $C_{6-10}$ アリール基、（ $xxxiv$ ）ヘテロアリール基、（ $xxxv$ ） $C_{3-7}$ シクロアルキル基又は（ $xxxvi$ ）ヘテロシクロアルキル基

$R^E$ 、 $R^F$ 及び $R^G$ は、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール（ $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル）基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

$R^E$ 及び $R^F$ が結合してエチレン基を形成し；若しくは

$R^F$ 及び $R^G$ が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

Yは、CH又はNであり；

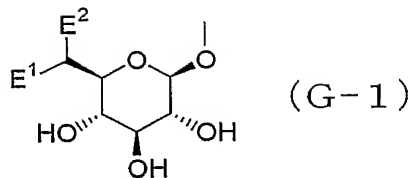
Qは、 $-C_{1-6}$ アルキレン-、 $-C_{2-6}$ アルケニレン-、 $-C_{2-6}$ アルキニレン-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-S-、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-、 $-S-C_{1-6}$ アルキレン-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- $C_{1-6}$ アルキレン-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-S- $C_{1-6}$ アルキレン-、 $-CON(R^7)-$ 、 $-N(R^7)CO-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-CO- $N(R^7)-$ 、又は $-CON(R^7)-C_{1-6}$ アルキレン-であり；

$R^7$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり；

環Aは、 $C_{6-10}$ アリール基又はヘテロアリール基であり；

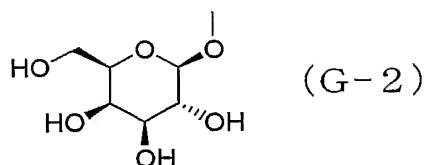
Gは、式

【化2】



または式

【化3】



で表される基であり；

 $E^1$ は水素原子、フッ素原子又は水酸基であり； $E^2$ は水素原子、フッ素原子、メチル基又はヒドロキシメチル基であり；〔置換基群  $\alpha$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び  $-CON(R^H)R^I$

〔置換基群  $\beta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^H)R^I$ 、及び環置換基として前記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基 (x x x v i i) ~ (x x x x v i i i)；

(x x x v i i)  $C_{6-10}$ アリール基、(x x x v i i i)  $C_{6-10}$ アリール- $O$ -、(x x x i x)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x x x x)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x x x x i) ヘテロアリール基、(x x x x i i) ヘテロアリール- $O$ -、(x x x x i i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(x x x x i v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル- $O$ -、(x x x x v) ヘテロシクロアルキル基、(x x x x v i) ヘテロシクロアルキル- $O$ -、(x x x x v i i) 脂環式アミノ基又は (x x x x v i i i) 芳香族環状アミノ基

$R^H$ 及び $R^I$ は、独立して、水素原子、又は下記置換基群  $\gamma$  から選択される任意の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\delta$  から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群  $\gamma$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{J}})\text{R}^{\text{K}}$

〔置換基群  $\delta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{J}})\text{R}^{\text{K}}$

$\text{R}^{\text{J}}$  及び  $\text{R}^{\text{K}}$  は、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する。

## 【請求項 2】

Q がエチレン基である、請求項 1 記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

## 【請求項 3】

環 A がベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、請求項 1 記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

## 【請求項 4】

環 A がベンゼン環である、請求項 2 記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

## 【請求項 5】

環 A がピリジン環である、請求項 2 記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

## 【請求項 6】

請求項 1～5 の何れか記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

## 【請求項 7】

請求項 1～5 の何れか記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト SGLT 活性阻害剤。

## 【請求項 8】

SGLT が SGLT 1 及び／又は SGLT 2 である、請求項 7 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

## 【請求項 9】

食後高血糖抑制剤である、請求項 7 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

**【請求項 10】**

高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項 7 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

**【請求項 11】**

高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項 10 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

**【請求項 12】**

耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項 7 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

**【請求項 13】**

剤形が徐放性製剤である、請求項 6 記載の医薬組成物。

**【請求項 14】**

剤形が徐放性製剤である、請求項 7 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

**【請求項 15】**

インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース 6-ホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイトイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド 1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスporter 阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合せてなる、請求項 6 記載の医薬組成物。

**【請求項 16】**

インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT 2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース 6-ホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カ

イロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコー、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファ-プロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項7記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】含窒素縮合環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬品として有用な含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒト SGLT 活性阻害作用を有する含窒素縮合環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

【背景技術】

【0003】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、非特許文献 1 及び 2 参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、非特許文献 3 参照）。

【0004】

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、ビッグアニド薬、スルホニルウレア薬、インスリン感受性増強薬や  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などの糖尿病治療薬が使用されている。しかしながら、ビッグアニド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。また、小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖改善のために使用されており、その一つであるアカルボースには、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、非特許文献 4 参照）。しかしながら、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、非特許文献 5 参照）、最近における食事の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用が要請されている。

【0005】

また、近年、腎臓において過剰なグルコースの再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている（例えば、非特許文献 6 参照）。また、腎臓の近位尿細管の S1 領域に SGLT2（ナトリウム依存性グルコース輸送担体 2）が存在し、この SGLT2 が糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に主として関与していることが報告されている（例えば、非特許文献 7 参照）。それ故、ヒト SGLT2 を阻害することにより腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制し、尿から過剰なグルコースを排泄させて血糖値を正常化することができる。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

【0006】

更には、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体 1）が存在することが知られている。また、ヒト SGLT1 の先天的異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例

えば、非特許文献 8～10 参照)、SGLT1 はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている(例えば、非特許文献 11 及び 12 参照)。加えて、OLETF ラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいて SGLT1 の mRNA や蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている(例えば、非特許文献 13 及び 14 参照)。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1 の mRNA や蛋白が高発現していることが確認されている(例えば、非特許文献 15 参照)。それ故、ヒト SGLT1 を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。

#### 【0007】

従って、上述の問題を軽減又は解消すべく、ヒト SGLT 活性阻害作用を有する、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が囑望されている。

#### 【0008】

本発明記載の含窒素縮合環誘導体は全く新規な化合物であり、当該誘導体が SGLT1 阻害活性及び／又は SGLT2 阻害活性を有しており、小腸においてグルコースやガラクトースの吸収を阻害する、或いは腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制する薬剤として有用であることは何ら報告されていない。

【非特許文献 1】The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993 年 9 月, 第 329 巻, 第 14 号, p. 977-986

【非特許文献 2】UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998 年 9 月, 第 352 巻, 第 9131 号, p. 837-853

【非特許文献 3】富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001 年 11 月, 第 13 巻, 第 5 号, p. 534-542

【非特許文献 4】Jean-Louis Chiasson、外 5 名, 「Lancet」, 2002 年 6 月, 第 359 巻, 第 9323 号, p. 2072-2077

【非特許文献 5】小高裕之、外 3 名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992 年, 第 45 巻, p. 27

【非特許文献 6】Luciano Rossetti、外 4 名, 「J. Clin. Invest.」, 1987 年 5 月, 第 79 巻, p. 1510-1515

【非特許文献 7】Yoshikatsu Kanai、外 4 名, 「J. Clin. Invest.」, 1994 年 1 月, 第 93 巻, p. 397-404

【非特許文献 8】馬場忠雄、外 1 名, 「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 1998 年, 第 19 号, p. 552-554

【非特許文献 9】笠原道弘、外 2 名, 「最新医学」, 1996 年 1 月, 第 51 巻, 第 1 号, p. 84-90

【非特許文献 10】土屋友房、外 1 名, 「日本臨床」, 1997 年 8 月, 第 55 巻, 第 8 号, p. 2131-2139

【非特許文献 11】金井好克, 「腎と透析」, 1998 年 12 月, 第 45 巻, 臨時増刊号, p. 232-237

【非特許文献 12】E. Turk、外 4 名, 「Nature」, 1991 年 3 月, 第 350 巻, p. 354-356

【非特許文献 13】Y. Fujita、外 5 名, 「Diabetologia」, 1998 年, 第 41 巻, p. 1459-1466

【非特許文献 14】J. Dyer、外 5 名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997 年, 第 25 巻, p. 479S

【非特許文献 15】J. Dyer、外 4 名, 「Am. J. Physiol.」, 2002 年 2 月, 第 282 巻, 第 2 号, p. G241-G248

#### 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、ヒト SGLT 活性阻害作用を発現する、新規な化合物を提供するものである。

## 【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、ヒト SGLT 活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で表されるある種の含窒素縮合環誘導体が、下記の如くヒト SGLT1 及び／又は SGLT2 阻害活性を発現し、血糖値上昇抑制作用若しくは血糖低下作用を有する優れた薬剤であるという知見を得、本発明を成すに至った。

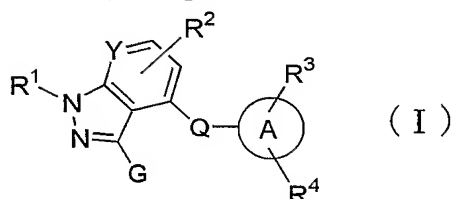
【0011】

即ち、本発明は、

[1] 下記一般式 (I) で表される含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：

【0012】

【化1】



【0013】

〔式中〕

R<sup>1</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ジヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、-J-N (R<sup>5</sup>)-Z<sup>1</sup>、-J-CON (R<sup>5</sup>)-Z<sup>1</sup>、又は環置換基として下記置換基群 α から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (a)～(d) であり；

(a) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、(b) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(c) C<sub>6-10</sub>アリール基又は (d) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又は C<sub>1-6</sub>アルキル基であり；

R<sup>3</sup>及び R<sup>4</sup>は、独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、カルボキシ基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、-U-V-W-N (R<sup>6</sup>)-Z<sup>2</sup>、又は環置換基として下記置換基群 α から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (i)～(xxviii) であり；

(i) C<sub>6-10</sub>アリール基、(ii) C<sub>6-10</sub>アリール-O-、(iii) C<sub>6-10</sub>アリール-S-、(iv) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(v) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、(vi) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、(vii) ヘテロアリール基、(viii) ヘテロアリール-O-、(ix) ヘテロアリール-S-、(x) ヘ



テロアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x i i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x i i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(x i v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル-O-、(x v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル-S-、(x v i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x v i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x v i i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x i x) ヘテロシクロアルキル基、(x x) ヘテロシクロアルキル-O-、(x x i) ヘテロシクロアルキル-S-、(x x i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x x i i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x x i v) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x x v) 芳香族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基又は (x x v i i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基

#### 【0014】

Jは、水酸基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、又は $C_{2-6}$ アルケニレン基であり；

Uは、-O-、-S-又は単結合であり（但し、Uが-O-又は-S-の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=NH)-又は単結合であり；

$Z^1$ 及び $Z^2$ は、独立して、水素原子、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ホルミル基、-R<sup>A</sup>、-COR<sup>B</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>、-CON(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-CSN(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>A</sup>又は-C(=NR<sup>E</sup>)N(R<sup>F</sup>)R<sup>G</sup>であり；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>は、独立して、水素原子、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(x x i x)～(x x x i i)であり；

(x x i x)  $C_{6-10}$ アリール基、(x x x) ヘテロアリール基、(x x x i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基又は(x x x i i) ヘテロシクロアルキル基

或いは、 $Z^1$ 及びR<sup>5</sup>或いは $Z^2$ 及びR<sup>6</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R<sup>B</sup>は、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{6-10}$ アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(x x x i i i)～(x x x v i)であり；

(x x x i i i)  $C_{6-10}$ アリール基、(x x x i v) ヘテロアリール基、(x x x v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基又は(x x x v i) ヘテロシクロアルキル基

R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>及びR<sup>G</sup>は、独立して、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミドイル基、又は下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

R<sup>E</sup>及びR<sup>F</sup>が結合してエチレン基を形成し；若しくは

R<sup>F</sup>及びR<sup>G</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

#### 【0015】

Yは、CH又はNであり；

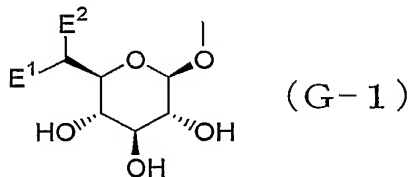
Qは、 $-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{2-6}$ アルケニレンー、 $-C_{2-6}$ アルキニレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンーOー、 $-C_{1-6}$ アルキレンーSー、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-S-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンーO- $C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンーS- $C_{1-6}$ アルキレンー、 $-CON(R^7)-$ 、 $-N(R^7)CO-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレンーCON( $R^7$ )ー、又は $-CON(R^7)-C_{1-6}$ アルキレンーであり；

$R^7$ は、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり；

環Aは、 $C_{6-10}$ アリール基又はヘテロアリール基であり；

【0016】

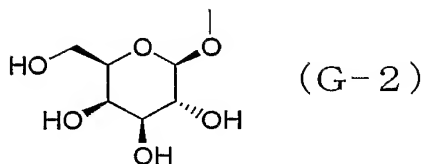
【化2】



または式

【0017】

【化3】



で表される基であり；

$E^1$ は水素原子、フッ素原子又は水酸基であり；

$E^2$ は水素原子、フッ素原子、メチル基又はヒドロキシメチル基であり；

【0018】

〔置換基群 $\alpha$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ( $C_{1-6}$ アルキル)基、ハロ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{1-6}$ アルキル)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、アミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基、アミノ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、モノ又はジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び $-CON(R^H)R^I$

〔置換基群 $\beta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、ハロ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基、アミノ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基、アミノ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基、モノ又はジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ( $C_{1-6}$ アルキル)ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕ウレイド基、モノ又はジ( $C_{1-6}$ アルキル)スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ( $C_{2-7}$ アシルアミノ)基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ)基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^H)R^I$ 、及び環置換基として前記置換基群 $\alpha$ から選択される任意の基を1~3個有していてもよい下記置換基( $xxxvii$ )~( $xxxviii$ )；

( $xxxvii$ )  $C_{6-10}$ アリール基、( $xxxviii$ )  $C_{6-10}$ アリールーOー、( $xxx$

x i x) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、(x x x x) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、(x x x x i) ヘテロアリール基、(x x x x i i) ヘテロアリールーOー、(x x x x i i i) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、(x x x x i v) C<sub>3-7</sub>シクロアルキルーOー、(x x x x v) ヘテロシクロアルキル基、(x x x x v i) ヘテロシクロアルキルーOー、(x x x x v i i) 脂環式アミノ基又は (x x x x v i i i) 芳香族環状アミノ基

R<sup>H</sup>及びR<sup>I</sup>は、独立して、水素原子、又は下記置換基群 $\gamma$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\delta$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

#### 【0019】

##### 〔置換基群 $\gamma$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、アミノ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)〕アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)〕ウレイド基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) スルファミド基、モノ又はジ〔ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)〕スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、アミノ (C<sub>2-7</sub>アシルアミノ) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及びーCON (R<sup>J</sup>) R<sup>K</sup>

##### 〔置換基群 $\delta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、アミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、アミノ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)〕アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及びーCON (R<sup>J</sup>) R<sup>K</sup>

R<sup>J</sup>及びR<sup>K</sup>は、独立して、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する；

#### 【0020】

〔2〕Qがエチレン基である、前記〔1〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

〔3〕環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、前記〔1〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

〔4〕環Aがベンゼン環である、前期〔2〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

〔5〕環Aがピリジン環である、前記〔2〕記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

#### 【0021】

〔6〕前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

[7] 前記 [1] ~ [5] の何れか記載の含窒素縮合環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト SGLT 活性阻害剤；

[8] SGLT が SGLT1 及び／又は SGLT2 である、前記 [7] 記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

[9] 食後高血糖抑制剤である、前記 [7] 記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

[10] 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記 [7] 記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

[11] 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記 [10] 記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

[12] 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記 [7] 記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

[13] 剤形が徐放性製剤である、前記 [6] 記載の医薬組成物；

[14] 剤形が徐放性製剤である、前記 [7] 記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

#### 【0022】

[15] インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド 1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合せてなる、前記 [6] 記載の医薬組成物；

[16] インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルク

トースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿酸アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記[7]記載のヒトSGLT活性阻害剤;等に関するものである。

#### 【0023】

本発明において、C<sub>1-6</sub>アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキレン基又は-C<sub>1-6</sub>アルキレン-とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。C<sub>1-4</sub>アルキレン基又は-C<sub>1-4</sub>アルキレン-とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1~4の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ジヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、2,3-ジヒドロキシプロピル基、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル基等の二つの水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、アミノメチル基、2-アミノエチル基等の、アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、カルボキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。

#### 【0024】

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、カルボキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec

ーブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、カルボキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。

#### 【0025】

C<sub>2-6</sub>アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニレン基又は-C<sub>2-6</sub>アルケニレン-とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C<sub>2-4</sub>アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2～4の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。ヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルケニル)基とは、水酸基で置換された上記C<sub>2-6</sub>アルケニル基をいう。カルボキシ(C<sub>2-6</sub>アルケニル)基とは、カルボキシ基で置換された上記C<sub>2-6</sub>アルケニル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-メチルアリルオキシ基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基とは、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、2-メチルアリルチオ基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルチオ基をいう。C<sub>2-6</sub>アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。-C<sub>2-6</sub>アルキニル-とは、エチニレン基、プロピニレン基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニレン基をいう。

#### 【0026】

モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でモノ置換されたアミノ基或いは任意の上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)〕ウレイド基とは、上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファミド基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)〕スルファミド基とは、上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でジ置換されたスルファミド基をいう。C<sub>2-7</sub>アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基とは、上記C<sub>2-7</sub>アシル基で置換されたアミノ基をいう。アミノ(C<sub>2-7</sub>アシルアミノ)基とは、2-アミノアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基等の、アミノ基で置換された上記C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルフィニル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ)基とは、カルバモイルメタンスルホニルアミノ基等の、カルバモイル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル

アミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。

#### 【0027】

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>2-6</sub>アルケニル基をいう。

#### 【0028】

C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルーとは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。ヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキルーとは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピロリン、イミダゾリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む3～7員環の脂肪族ヘテロ環基、又はインドリン、イソインドリン、テトラヒドロインドリン、テトラヒドロイソインドリン、ヘキサヒドロインドリン、ヘキサヒドロイソインドリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した脂肪族ヘテロ環基をいう。ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。

#### 【0029】

C<sub>6-10</sub>アリール基又はC<sub>6-10</sub>アリールーとは、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6又は10の芳香族環状炭化水素基をいう。C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記C<sub>6-10</sub>アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記C<sub>6-10</sub>アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記C<sub>6-10</sub>アリール基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニルアミノ基等の、上記C<sub>6-10</sub>アリール基を有するスルホニルアミノ基をいう。C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基とは、上記C<sub>6-10</sub>アリール基で置換された上記C<sub>2-7</sub>



アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基又はヘテロアリールーとは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～4個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した芳香族ヘテロ環基をいう。ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。

#### 【0030】

脂環式アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される1個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、5又は6員環の脂肪族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1～3個環内に有していてもよい5員環の芳香族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキル基をいう。芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。

#### 【0031】

水酸基の保護基とは、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、メチル基、エチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。また、置換基Qにおいて、左側の結合部位が含窒素縮合環との結合を意味し、右側の結合部位が環Aとの結合を意味する。

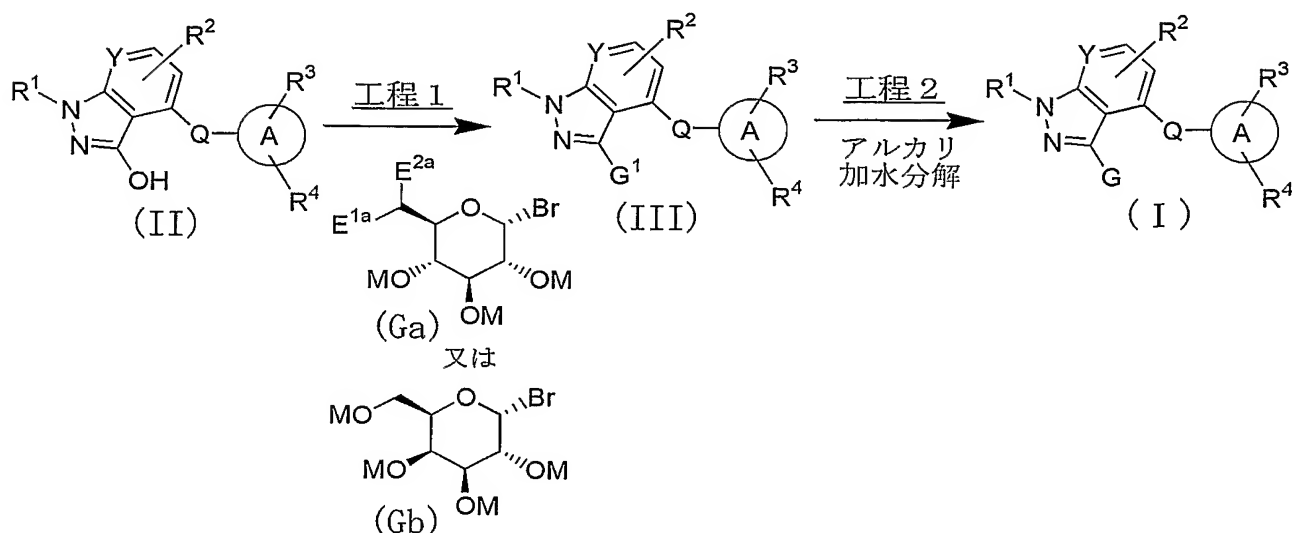
#### 【0032】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、以下の方法或いはそれらに準じた方法、又はその他文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。

#### 【0033】



## 【化 4】



## 【0034】

(式中の  $G^1$  は水酸基が M で保護されている前記 G であり；M はアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等の水酸基の保護基であり； $E^{1a}$  は水素原子、フッ素原子又は M で保護されている水酸基であり； $E^{2a}$  は水素原子、フッ素原子、メチル基又は M で保護されているヒドロキシメチル基であり； $R^1 \sim R^4$ 、G、Q、Y および環 A は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 【0035】

## 工程 1

前記一般式 (II) で表される化合物をアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコース、アセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド等の前記一般式 (Ga) 又は (Gb) で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、酸化銀等の銀塩又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (n-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩等の相間移動触媒の存在下又は非存在下に配糖化させることにより前記一般式 (III) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～3 日間である。

## 【0036】

## 工程 2

前記一般式 (III) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応

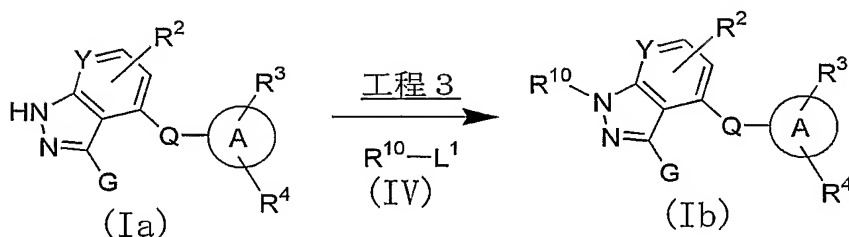
温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

【0037】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、 $R^1$ が水素原子以外の基である化合物は、前記方法により製造できる下記化合物(Ia)を用いて下記工程3に従い製造することもできる。

【0038】

【化5】



【0039】

(式中の $R^{10}$ は水素原子以外の $R^1$ であり； $L^1$ は臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり； $R^2 \sim R^4$ 、G、Q、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。)

【0040】

工程3

前記一般式(Ia)で表される化合物を前記一般式(IV)で表される化合物と、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化ナトリウムの存在下又は非存在下に縮合することにより、前記一般式(Ib)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトン、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0041】

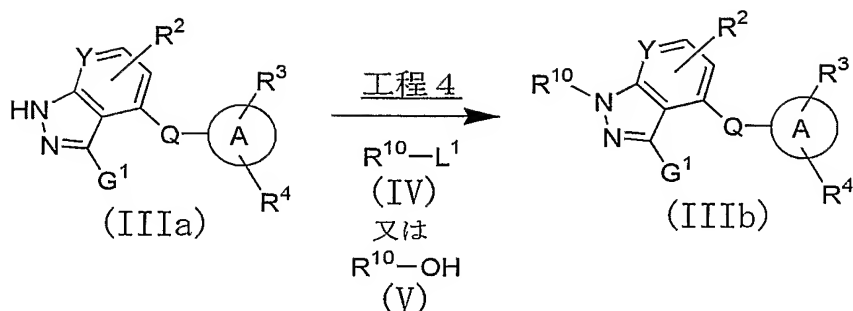
本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、不飽和脂肪鎖を有する化合物は、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合或いは三重結合の還元を行うことにより、対応する飽和脂肪鎖を有する前記一般式(I)で表される化合物に変換することもできる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0042】

前記製造方法における出発原料は、文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。また、前記一般式(III)で表される化合物の内、 $R^1$ が水素原子以外の基である化合物は、前記方法により製造できる下記化合物(IIIa)を用いて下記工程4に従い製造することもできる。

【0043】

## 【化6】



## 【0044】

(式中の  $R^2 \sim R^4$ 、 $R^{10}$ 、 $G^1$ 、 $L^1$ 、 $Q$ 、 $Y$  および環  $A$  は前記と同じ意味をもつ。)

## 【0045】

## 工程 4

前記一般式 (IIIa) で表される化合物を、1) 前記一般式 (IV) で表される化合物と、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化ナトリウムの存在下又は非存在下に縮合することにより、或いは、2) 前記一般式 (V) で表される化合物と、不活性溶媒中、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の試薬及びトリフェニルホスフィンの存在下、に縮合することにより、前記一般式 (IIIb) で表される化合物を製造することができる。方法 1) に用いられる溶媒としては、例えば、アセトン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。方法 2) に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 1 日間である。

## 【0046】

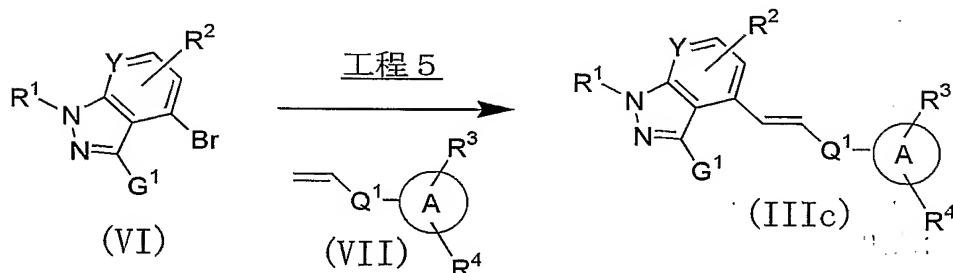
前記一般式 (III) で表される化合物の内、不飽和脂肪鎖を有する化合物は、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合或いは三重結合の還元を行うことにより、対応する飽和脂肪鎖を有する前記一般式 (III) で表される化合物に変換することもできる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 2 日間である。

## 【0047】

前記一般式 (III) で表される化合物の内、 $Q$  にビニレン基を有する下記化合物 (IIIc) は、下記工程 5 に従い製造することもできる。

## 【0048】

## 【化7】



## 【0049】

(式中の  $Q^1$  は単結合、 $-C_{1-4}$  アルキレン-、 $-C_{1-4}$  アルキレン- $O$ -、 $-C_{1-4}$  アルキ

レンーSー、 $-C_{1-4}$ アルキレンーO $-C_{1-6}$ アルキレンー又は $-C_{1-4}$ アルキレンーS $-C_{1-6}$ アルキレンーであり； $R^1 \sim R^4$ 、 $G^1$ 、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。）

【0050】

#### 工程5

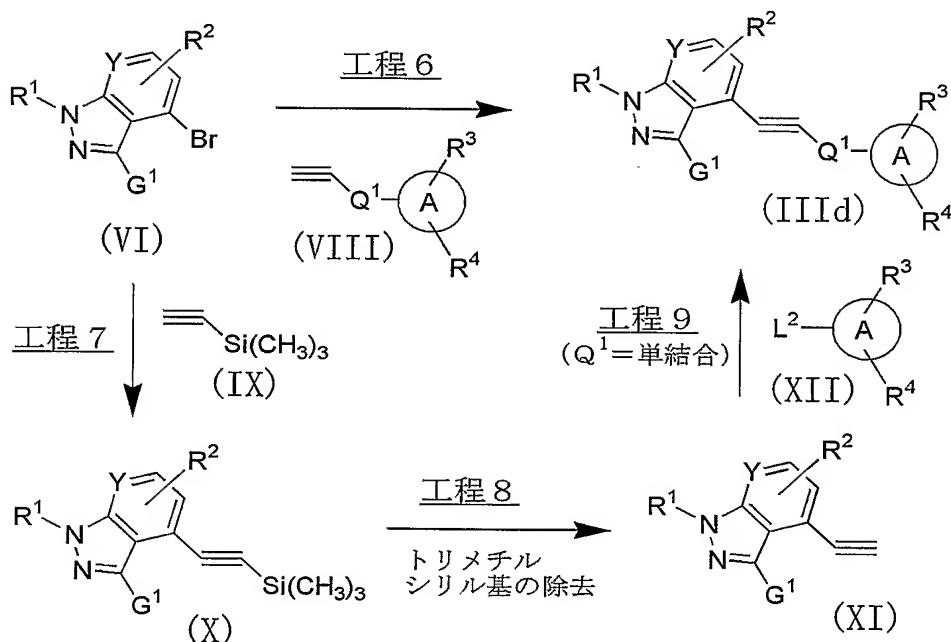
前記一般式(VI)で表される化合物を前記一般式(VII)で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基の存在下にHeck反応を行うことにより前記一般式(IIIc)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0051】

前記一般式(III)で表される化合物の内、Qにエチニレン基を有する下記化合物(IIId)は、下記工程6又は7～9に従い製造することもできる。

【0052】

【化8】



【0053】

(式中の $L^2$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり； $R^1 \sim R^4$ 、 $G^1$ 、 $Q^1$ 、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。)

【0054】

#### 工程6

前記一般式(VI)で表される化合物を前記一般式(VIII)で表されるアセチレン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムtert-ブトキシド、カ

リウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基及びヨウ化第一銅の存在下に菌頭反応を行うことにより前記一般式 (I I I d) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 【0055】

##### 工程 7

前記一般式 (V I) で表される化合物を前記一般式 (I X) で表されるアセチレン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基及びヨウ化第一銅の存在下に菌頭反応を行うことにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 【0056】

##### 工程 8

前記一般式 (X) で表される化合物を、不活性溶媒中、テトラ (n-ブチル) アンモニウムフルオリド、フッ化水素酸等の試薬を用いて処理し、トリメチルシリル基を除去することにより前記一般式 (X I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 【0057】

##### 工程 9

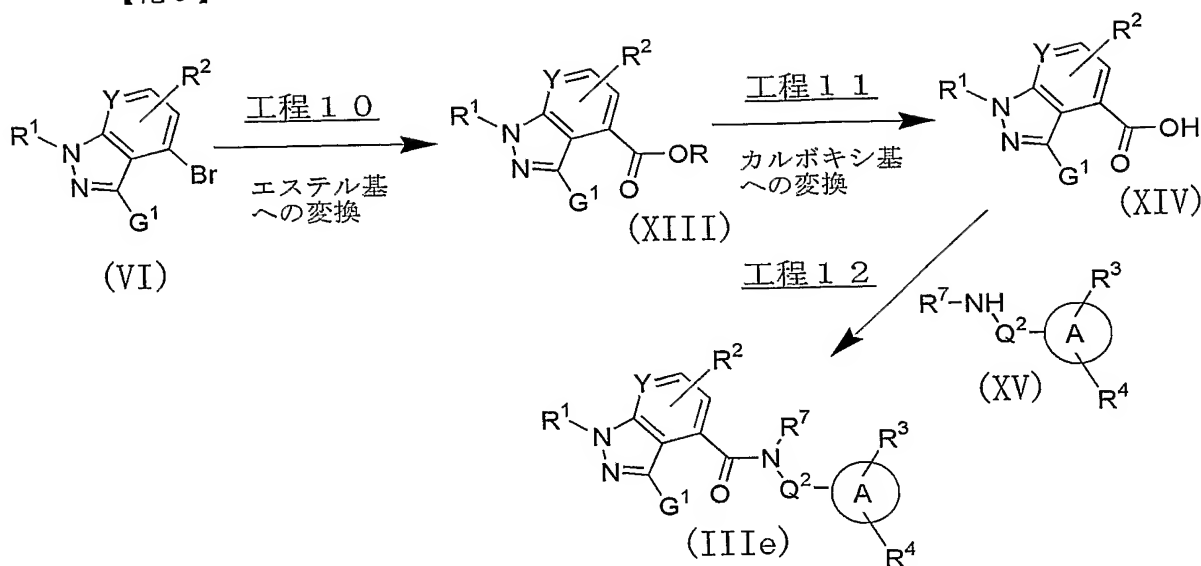
前記一般式 (X I) で表される化合物を前記一般式 (X I I) で表される化合物を用いて、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基の存在下、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下、及びヨウ化第一銅の存在下に菌頭反応を行うことにより前記一般式 (I I I d) で表される化合物 ( $Q^1$  は単結合である) を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

#### 【0058】

前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、Q にアミド基を有する下記化合物 (I I I e) は、下記工程 10～12 に従い製造することもできる。

#### 【0059】

## 【化9】



## 【0060】

(式中のRはメチル基、エチル基又はベンジル基であり；Q<sup>2</sup>は単結合又は-C<sub>1-6</sub>アルキレンであり；R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、G<sup>1</sup>、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。)

## 【0061】

## 工程10

前記一般式(VI)で表される化合物を一酸化炭素雰囲気下に、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド等のパラジウム系触媒及びトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、フッ化セシウム等の塩基の存在下、及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等の配位子の存在下又は非存在下に処理することにより前記一般式(XIII)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、ベンジルアルコール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間~1日間である。

## 【0062】

## 工程11

前記一般式(XIII)で表される化合物を、1)水酸化ナトリウム等の塩基性物質を用いてアルカリ加水分解させるか、或いは、2)不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式(XIV)で表される化合物を製造することができる。方法1)に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間~1日間である。方法2)に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃~還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間~2日間である。

## 【0063】

## 工程12

前記一般式(XIV)で表される化合物を前記一般式(XV)で表される化合物を用い

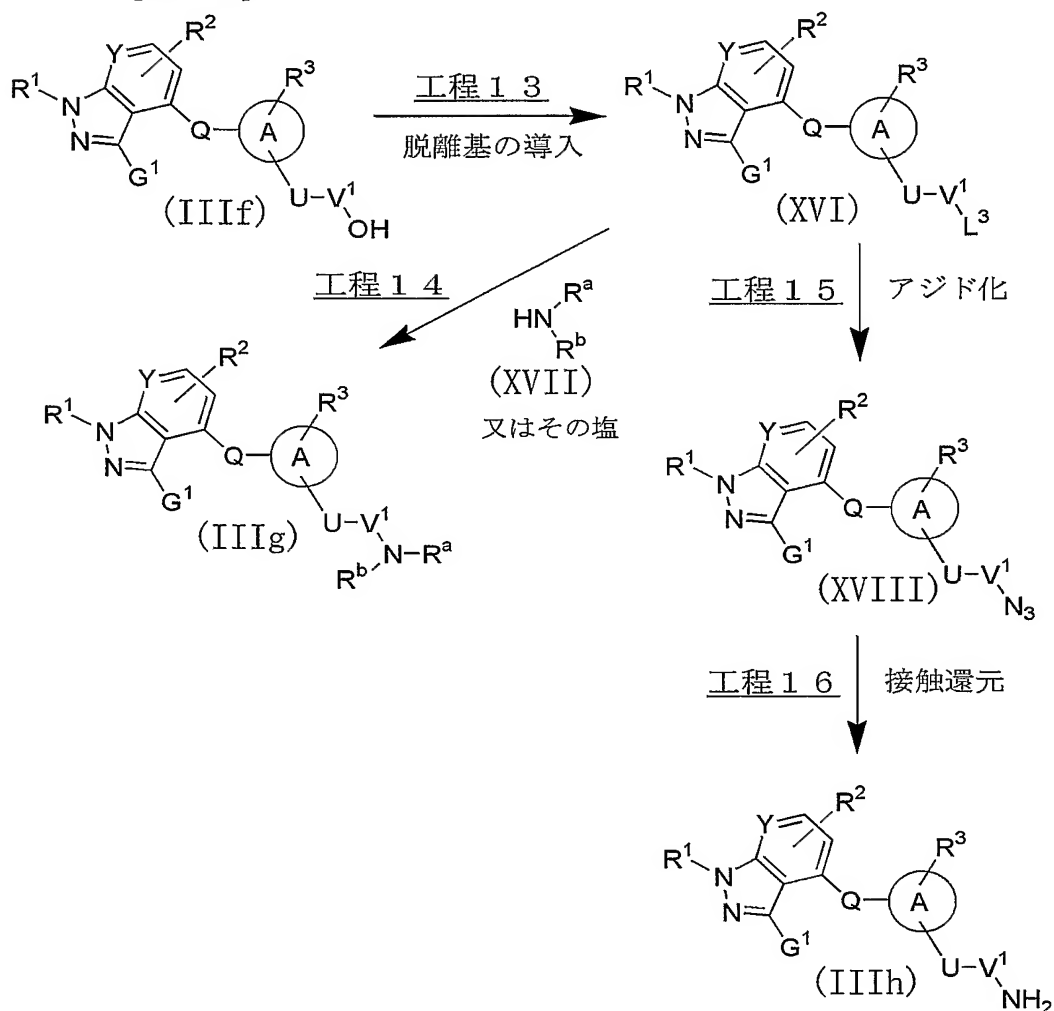
て、不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤、及び必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの存在下、トリエチルアミン、N,N-イジソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下に縮合することにより、前記一般式(IIIe)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 【0064】

前記一般式(III)で表される化合物の内、 $R^4$ が下記置換基である下記化合物(IIIg)及び(IIIh)は、下記工程13～16に従い製造することもできる。

## 【0065】

## 【化10】



## 【0066】

(式中の $R^a$ 及び $R^b$ はどちらか一方が水素原子又は前記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり、他方が前記置換基群 $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり； $L^3$ はメシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり； $V^1$ は $C_{1-6}$ アルキレン基又は $C_{2-6}$ アルケニレン基であり； $R^1$ ～ $R^3$ 、 $G^1$ 、 $Q$ 、 $U$ 、 $Y$ および環Aは前記と同じ意味をもつ。)

## 【0067】

## 工程 13

前記一般式(IIIf)で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N,N-

ージイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、メシルクロリド、トシルクロリド等の酸クロリドを用いて脱離基を導入することにより、前記一般式 (X V I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0068】

##### 工程 14

前記一般式 (X V I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン、水素化ナトリウム、カリウム t e r t -ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式 (X V I I) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合することにより、前記一般式 (I I I g) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～3 日間である。

#### 【0069】

##### 工程 15

前記一般式 (X V I) で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジ化試薬を用いてアジ化することにより、前記一般式 (X V I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾリジノン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0070】

##### 工程 16

前記一般式 (X V I I I) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (I I I h) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

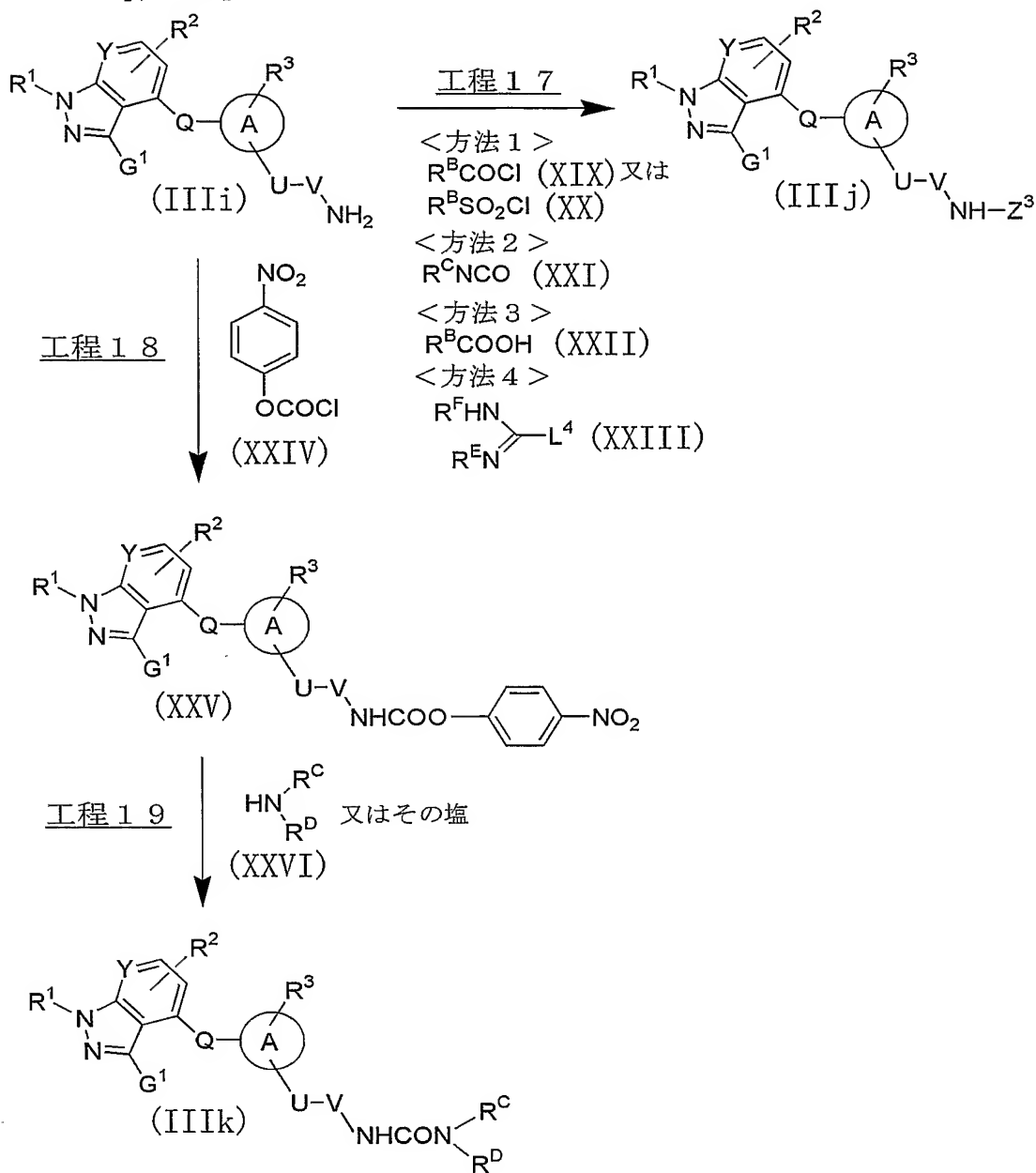
#### 【0071】

前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、R<sup>4</sup>が下記置換基である下記化合物 (I I I j) 及び (I I I k) は、下記工程 17 又は 18～19 に従い製造することもできる。

#### 【0072】



## 【化11】



## 【0073】

(式中の  $\text{L}^4$  はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり； $\text{Z}^3$  は  $\text{COR}^B$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^B$ 、 $\text{CONHR}^C$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^E)\text{NHR}^F$  であり； $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ 、 $\text{R}^B$ 、 $\text{R}^C$ 、 $\text{R}^D$ 、 $\text{R}^E$ 、 $\text{R}^F$ 、 $\text{G}^1$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{U}$ 、 $\text{V}$ 、 $\text{Y}$  および環  $\text{A}$  は前記と同じ意味をもつ。)

## 【0074】

## 工程 17

以下の方法 1 乃至 4 に従い処理することにより、前記一般式 (IIIi) で表される化合物から前記一般式 (IIIj) で表される化合物を製造することができる。

## 【0075】

## &lt;方法 1&gt;

前記一般式 (IIIi) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、 $\text{N}$ 、 $\text{N}$ -ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンダー7-セン等の塩基の存在下、前記一般式 (XIX) 又は (XX) で表

される酸クロリドと通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

【0076】

<方法 2>

前記一般式 (I I I i) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X I) で表されるイソシアネート化合物と通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

【0077】

<方法 3>

前記一般式 (I I I i) で表される化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X X I I) で表されるカルボン酸化合物と通常 0℃～還流温度で通常 1 時間～2 日間反応を行う。

【0078】

<方法 4>

前記一般式 (I I I i) で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、N-(ベンジルオキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式 (X X I I I) で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常 1 時間～5 日間反応を行う。

【0079】

工程 18

前記一般式 (I I I i) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン等の塩基の存在下、前記式 (X X I V) で表される活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式 (X X V) で表される活性エステル化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0080】

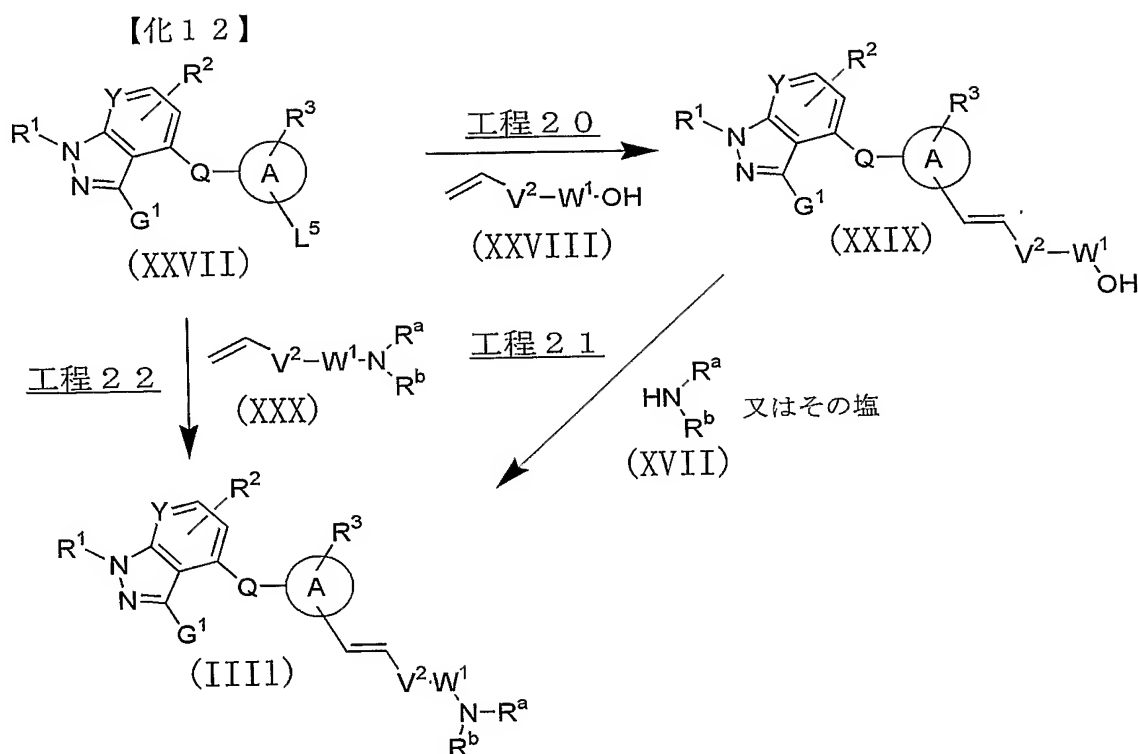
工程 19

前記一般式 (X X V) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (X X V I) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合することにより、前記一般式 (I I I k) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～2 日間である。

【0081】

前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、R<sup>4</sup>が下記置換基である下記化合物 (I I I 1) は、下記工程 20～21 又は 22 に従い製造することもできる。

【0082】



## 【0083】

(式中の $L^5$ は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基であり； $V^2$ は $C_{1-4}$ アルキレン基、 $C_{2-4}$ アルケニレン基又は単結合であり； $W^1$ は $-CO-$ 又は $-SO_2-$ であり； $R^1 \sim R^3$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $Q$ 、 $Y$ および環Aは前記と同じ意味をもつ。)

## 【0084】

## 工程 2 0

前記一般式 (XXVII) で表される化合物を前記一般式 (XXVIII) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、フッ化セシウム等の塩基の存在下にHeck反応を行うことにより、前記一般式 (XXIX) で表されるオレフィン誘導体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 $0^\circ C$ ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 【0085】

## 工程 2 1

前記一般式 (XXIX) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (XXVII) で表されるアミン誘導体又はその塩と縮合させることにより、前記一般式 (IIII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 $0^\circ C$ ～還流温度であり、反応時間は使用する原

料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

# 【0086】

## 工程 2 2

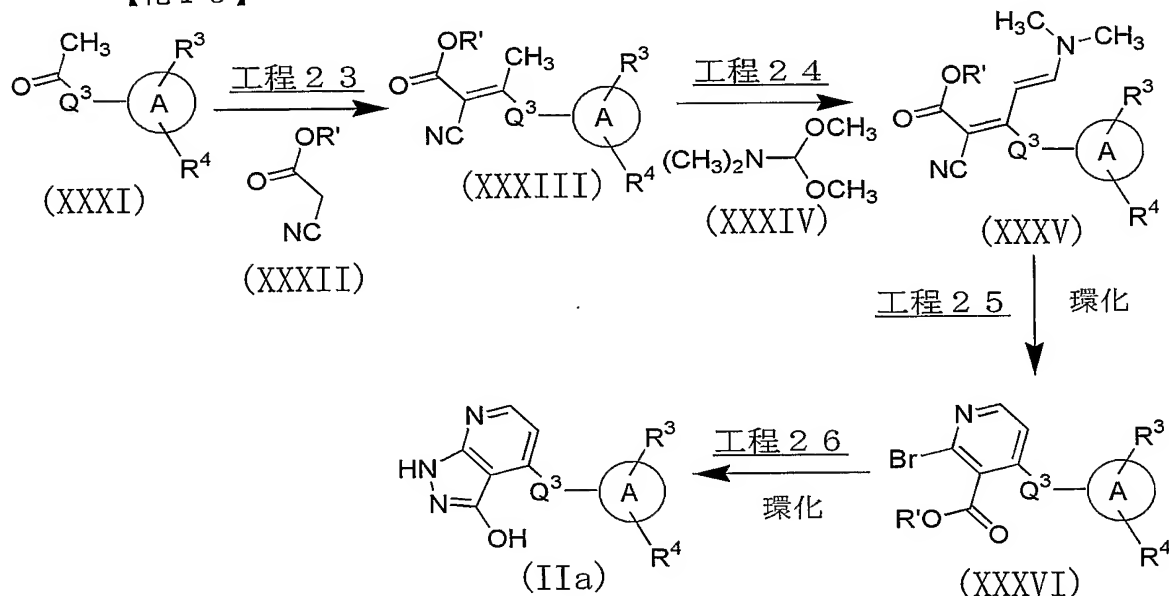
前記一般式 (XXVII) で表される化合物を前記一般式 (XXX) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に Heck 反応を行うことにより、前記一般式 (III) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

# 【0087】

前記一般式 (II) で表される化合物の内、 $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子であり；Q が単結合、 $-C_{1-6}$ アルキレン、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-S-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- $C_{1-6}$ アルキレン-又は $-C_{1-6}$ アルキレン-S- $C_{1-6}$ アルキレン-であり；Y が窒素原子である化合物は、下記工程 2 3～2 6 に従い製造することもできる。

# 【0088】

## 【化 1 3】



# 【0089】

(式中の  $R'$  はメチル基又はエチル基であり； $Q^3$  は単結合、 $-C_{1-6}$ アルキレン、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-S-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- $C_{1-6}$ アルキレン-又は $-C_{1-6}$ アルキレン-S- $C_{1-6}$ アルキレン-であり； $R^3$ 、 $R^4$  および環 A は前記と同じ意味をもつ。)

# 【0090】

## 工程 2 3

前記一般式 (XXXI) で表される化合物と前記一般式 (XXXII) で表されるシアノ酢酸誘導体とを、不活性溶媒中、酢酸、酢酸アンモニウム等の添加剤の存在下に縮合することにより前記一般式 (XXXIII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、ベンゼン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、

反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0091】

工程 24

前記一般式 (XXXIII) で表される化合物と前記式 (XXXIV) で表される化合物とを、不活性溶媒中で縮合することにより前記一般式 (XXXV) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0092】

工程 25

前記一般式 (XXXV) で表される化合物を、不活性溶媒中、臭化水素酸で処理して環化することにより前記一般式 (XXXVI) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、酢酸などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0093】

工程 26

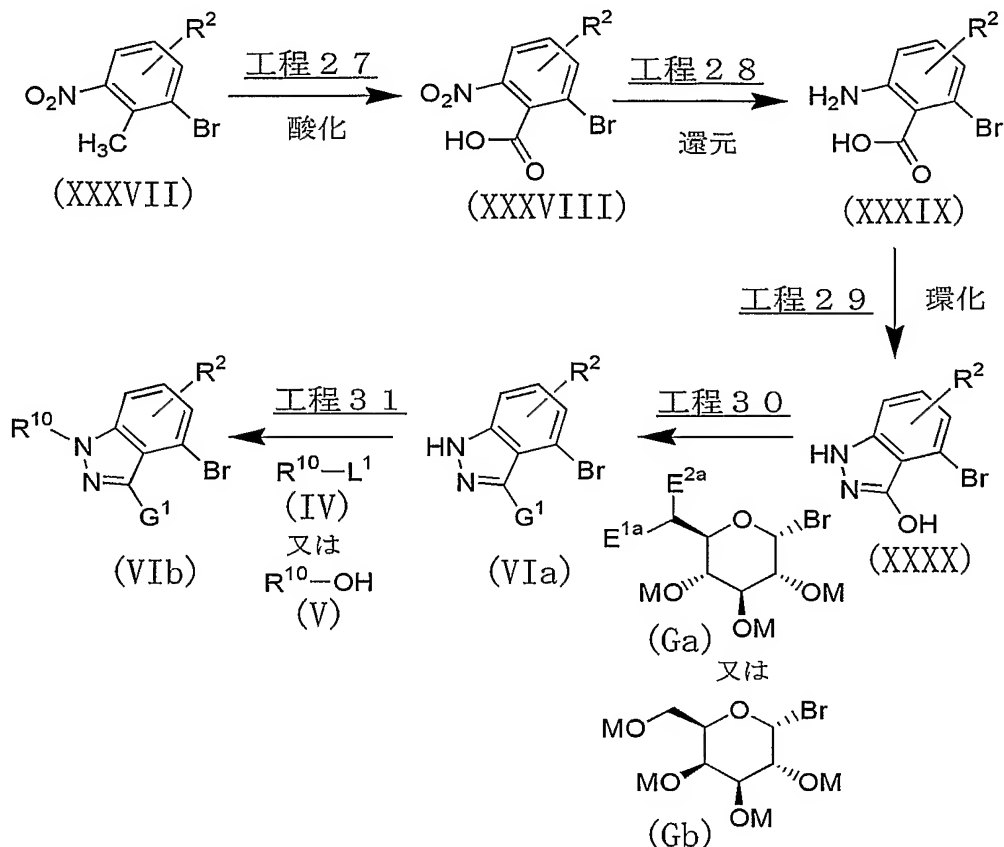
前記一般式 (XXXVI) で表される化合物を、不活性溶媒中、ヒドラジン又はその水和物を用いて環化することにより前記一般式 (IIa) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルホルムアミド、n-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

【0094】

前記一般式 (VI) で表される化合物の内、YがCHである化合物は、下記工程 27～31 に従い製造することができる。

【0095】

## 【化 1 4】



## 【0096】

(式中の  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{E}^{1a}$ 、 $\text{E}^{2a}$ 、 $\text{L}^1$ 、 $\text{G}^1$  および  $\text{M}$  は前記と同じ意味をもつ。)

## 【0097】

## 工程 2 7

前記一般式 (XXXVII) で表される化合物を、不活性溶媒中、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下に過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて酸化することにより前記一般式 (XXXVIII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～3 日間である。

## 【0098】

## 工程 2 8

前記一般式 (XXXVIII) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下に二塩化錫又はその水和物等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (XXXIX) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

## 【0099】

## 工程 2 9

前記一般式 (XXXIX) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下に亜硝酸ナトリウムを用いてジアゾニウム化した後、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下に二塩化錫又はその水和物等の還元剤を用いて還元後、環化することにより前記一般式 (XXXX) で表される化合物を製造することができる。ジアゾニウム化に用いられる溶媒としては、例えば、水などを挙げることができ、反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$ ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間

である。還元及び環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、水などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0100】

##### 工程 30

前記一般式 (XXXX) で表される化合物をアセトブローモ- $\alpha$ -D-グルコース、アセトブローモ- $\alpha$ -D-ガラクトース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド等の前記一般式 (Ga) 又は (Gb) で表される糖供与体を用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、酸化銀等の銀塩又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (n-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩等の相間移動触媒の存在下又は非存在下に配糖化させることにより前記一般式 (Via) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～3 日間である。

#### 【0101】

##### 工程 31

前記一般式 (Via) で表される化合物を、1) 前記一般式 (IV) で表される化合物と、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化ナトリウムの存在下又は非存在下に縮合することにより、或いは、2) 前記一般式 (V) で表される化合物と、不活性溶媒中、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の試薬及びトリフェニルホスフィンの存在下、に縮合することにより、前記一般式 (Vib) で表される化合物を製造することができる。方法 1) に用いられる溶媒としては、例えば、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。方法 2) に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

#### 【0102】

前記製造方法において、水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基を有する化合物においては、必要に応じて、適宜常法に従い任意に保護基を導入した後反応に供することができる。また保護基は後の工程にて適宜常法に従い除去することができる。

#### 【0103】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

#### 【0104】

本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素縮合環誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グ

ルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

**【0105】**

本発明の前記一般式(I)で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

**【0106】**

本発明の前記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス(Z)体の化合物及びトランス(E)体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。

**【0107】**

本発明の前記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体およびそのプロドラッグのうち、糖部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、2種類の光学異性体である、R配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

**【0108】**

本発明の前記一般式(I)で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式(I)で表される化合物における水酸基、アミノ基および環状アミノ基(ピラゾール環、ピペラジン環等)から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>2-7</sub>アシル)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>2-7</sub>アシル)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリアル(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>2-7</sub>アシル)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>2-7</sub>アシル)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリアル(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基、(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ)メチル基、1-(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ)エチル基、(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)オキシメチル基、1-[(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基、1-[(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基等を挙げることができる。C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>2-7</sub>アシル)基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>2-7</sub>アシル)基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基をいい、(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ)メチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ)エチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アシル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいい、(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)オキシメチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル)オキシ]エチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。また、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニル基とは、前記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニルオキシ]エチル基とは、上記(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル)オキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、



グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

#### 【0109】

本発明の前記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用を示した。それ故、本発明の前記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、或いは腎臓において優れたSGLT2活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制し、若しくは血糖値を顕著に低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式(I)で表される含窒素縮合環誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性並びに腎臓におけるSGLT2活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症(例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症)、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

#### 【0110】

また、本発明の化合物は、少なくとも1種の下記薬剤と適宜組み合わせ使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール(D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物(advanced glycation endproducts)生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ(N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase)阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子(PDGF)、血小板由来成長因子(PDGF)類縁体(例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子(EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル(bimocromol)、スロデキシド(sulodexide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンバルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リボ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴ

ニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

#### 【0111】

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組み合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

#### 【0112】

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組み合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

#### 【0113】

組み合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

#### 【0114】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha/\gamma$ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベキサロテン (bexarotene)等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0115】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害薬、国際公開WO02/098893号パンフレット、国際公開WO2004/014932号パンフレット等記載のSGLT1活性阻害薬等の化合物が挙げられる。糖吸収阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0116】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙

げられる。ビグアナイド薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0117】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レパグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓β細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0118】

SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、国際公開WO01/16147号パンフレット、国際公開WO01/27128号パンフレット、国際公開WO01/68660号パンフレット、国際公開WO01/74834号パンフレット、国際公開WO01/74835号パンフレット、国際公開WO02/28872号パンフレット、国際公開WO02/36602号パンフレット、国際公開WO02/44192号パンフレット、国際公開WO02/53573号パンフレット、国際公開WO03/000712号パンフレット、国際公開WO03/020737号パンフレット等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0119】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0120】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4（exendin-4）、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病

性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0121】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0122】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0123】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0124】

γ-アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF-κB阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化-α-リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0125】

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

#### 【0126】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestrolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバ

スタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

#### 【0127】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157 等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

#### 【0128】

$\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178 等が挙げられる。 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における  $\beta_3$ -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0129】

アシルコエンザイム A：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイム A：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイム A：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

#### 【0130】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシンナトリウム、KB-2611 等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461 等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004 等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049

、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、TAK-475等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレステラミン、コレステラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

### 【0131】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT<sub>2c</sub>-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレートドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCKK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシ、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCKK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖

尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

#### 【0132】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0133】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0134】

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0135】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

#### 【0136】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロラクソン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

#### 【0137】



カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ペプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高血圧の処置に好ましい。

#### 【0138】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にはアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

#### 【0139】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

#### 【0140】

例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましく、インスリン感



受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リント-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、糖吸収阻害薬、SGLT2 活性阻害薬、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

#### 【0141】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第 WO 99/10010 号パンフレット、国際公開第 WO 99/26606 号パンフレット、特開 2001-2567 号公報）も含まれる。

#### 【0142】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、他の薬剤と組み合わせて使用の場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

## 【0143】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、他の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

## 【発明の効果】

## 【0144】

本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素縮合環誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、優れたヒト SGLT 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、当該化合物を有効成分とする本発明の医薬組成物は、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療剤として供することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0145】

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

## 【0146】

## (参考例1)

## 2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸 (1g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10mL) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.63g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.21g)、トリエチルアミン (1.76mL) および 28% アンモニア水溶液 (2mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.5mol/L 塩酸、水、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオンアミド (0.26g) を得た。これをメタノール (5mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (30mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮して標記化合物 (0.11g) を得た。

## 【0147】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.15 (6H, s), 1.9 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.26 (1H, brs)

## 【0148】

## (参考例2)

## 4-ブロモ-1H-インダゾール-3-オール

2-ブロモ-6-ニトロトルエン (8g)、炭酸ナトリウム (18.1g) および水 (500mL) の混合物に過マンガン酸カリウム (23.4g) を加え、一晩加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液をジエチルエーテルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより 2-ブロモ-6-ニトロ安息香酸 (2.78g) を得た。二塩化錫・二水和物 (9.18g) を濃塩酸 (30mL) に溶解し、2-ブロモ-6-ニトロ安息香酸 (2.78g) を加え 80℃ で 1.5 時間攪拌した。不溶物を濾取し、2mol/L 塩酸で洗浄後、減圧下乾燥することにより 2-アミノ-6-ブロモ安息香酸 (2.05g) を得た。これを濃塩酸 (35mL) に懸濁し、氷冷下亜硝酸ナトリウム (0.79g) の水 (

6 mL) 溶液を加え、20 分間攪拌した。反応混合物に二塩化錫・二水和物 (5.78 g) の濃塩酸 (10 mL) 溶液を加え室温で 1 時間攪拌後、80 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1.27 g) を得た。

【0149】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

7.18 (1H, dd, J=6.3Hz, 1.8Hz), 7.2-7.3 (2H, m)

【0150】

(参考例 3)

4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール

4-ブロモ-1H-インダゾール-3-オール (1.27 g)、炭酸カリウム (1.65 g) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-α-D-グルコピラノシルブロミド (例えば、Liebig's Ann. Chem. 1982, pp. 41-48; J. Org. Chem. 1996, vol. 61, pp. 9541-9545 記載の方法により製造できる) (4.15 g) のアセトニトリル (20 mL) 混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~2/1) で精製して標記化合物 (2.04 g) を得た。

【0151】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.09 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.19 (9H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m), 5.88 (1H, d, J=7.6Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

【0152】

(実施例 1)

4-[(E)-2-フェニルビニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール

4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (75 mg)、スチレン (33 mg)、トリエチルアミン (0.073 mL)、酢酸パラジウム (II) (2 mg) および トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (6 mg) のアセトニトリル (2 mL) 混合物をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1) で精製して標記化合物 (50 mg) を得た。

【0153】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.98 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.19 (9H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.7Hz), 4.24 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.9Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.45-5.6 (2H, m), 5.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.4-7.5 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=7.7Hz), 7.78 (1H, d, J=16.4Hz)

【0154】

(実施例 2)

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(E)-2-(ピリジル-4-イル)ビニル]-1H-インダゾール

スチレンの代わりに、4-ビニルピリジンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0155】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.97 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.19 (9H, s), 4.0-4.05 (1H, m), 4.16 (

1H, dd, J=12.7Hz, 5.4Hz), 4.25 (1H, dd, J=12.7Hz, 1.8Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.6 (2H, m), 5.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.15 (1H, d, J=16.4Hz), 7.26 (1H, d, J=7.7Hz), 7.38 (1H, t, J=7.7Hz), 7.45-7.6 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=16.4Hz), 8.6-8.7 (2H, m)

#### 【0156】

(参考例4)

4-エチニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール

4-ブロモ-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (0.5 g) のトリエチルアミン (5 mL) 溶液にトリメチルシリルアセチレン (0.2 mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (81 mg) およびヨウ化第一銅 (27 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 80℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、ジエチルエーテルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1~2/1)で精製することにより4-(2-トリメチルシリルエチニル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (0.4 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、テトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリド (0.15 g) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1)で精製することにより標記化合物 (0.33 g) を得た。

#### 【0157】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.08 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.2 (9H, s), 3.37 (1H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.2Hz), 4.26 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.7Hz), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (2H, m), 5.84 (1H, d, J=8.0Hz), 7.23 (1H, dd, J=4.7Hz, 3.0Hz), 7.25-7.35 (2H, m)

#### 【0158】

(実施例3)

4-[2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)エチニル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール

4-エチニル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール (66 mg) のトリエチルアミン (1 mL) 溶液に4-ヨード-2-メチルフェノール (25 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg) およびヨウ化第一銅 (4 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 80℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1~1/1)で精製することにより標記化合物 (47 mg) を得た。

#### 【0159】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.02 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.32 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.3Hz, 1.9Hz), 4.84 (1H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.5 (2H, m), 6.05 (1H, d, J=7.8Hz), 6.8 (1H, d, J=8.3Hz), 7.2-7.35 (3H, m), 7.4 (1H, dd, J=8.3Hz, 1.9Hz), 7.51 (1H, d, J=1.9Hz)

#### 【0160】

(実施例4)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-フェニルエチル)-1H-インダ

ゾール

4-[(E)-2-フェニルビニル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール(50mg)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に10%パラジウム炭素粉末(25mg)を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより4-(2-フェニルエチル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾール(50mg)を得た。これをメタノール(4mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.065mL)を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸(0.04mL)を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=5/1)で精製して標記化合物(21mg)を得た。

【0161】

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.9-3.1(2H, m), 3.1-3.25(1H, m), 3.3-3.65(5H, m), 3.71(1H, dd, J=12.2Hz, 5.5Hz), 3.89(1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 5.66(1H, d, J=7.9Hz), 6.76(1H, d, J=6.9Hz), 7.1-7.3(7H, m)

【0162】

(実施例5)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)エチル]-1H-インダゾール

4-[(E)-2-フェニルビニル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾールの代わりに4-[2-(4-ヒドロキシ-3-メチルフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-インダゾールを用いて実施例4と同様の方法で標記化合物を得た。

【0163】

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.16(3H, s), 2.75-2.95(2H, m), 3.05-3.2(1H, m), 3.25-3.65(5H, m), 3.72(1H, dd, J=12.0Hz, 5.5Hz), 3.89(1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 5.65(1H, d, J=7.9Hz), 6.64(1H, d, J=8.1Hz), 6.76(1H, d, J=6.5Hz), 6.89(1H, dd, J=8.1Hz, 1.7Hz), 6.98(1H, d, J=1.7Hz), 7.1-7.25(2H, m)

【0164】

(実施例6)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(ピリジル-4-イル)エチル]-1H-インダゾール

3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(E)-2-(ピリジル-4-イル)ビニル]-1H-インダゾール(0.13g)のテトラヒドロフラン(6mL)溶液に10%パラジウム炭素粉末(26mg)を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(ピリジル-4-イル)エチル]-1H-インダゾール(0.13g)を得た。これをメタノール(6mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液、0.12mL)を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸(0.05mL)を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:3%のトリエチルアミンを含有する塩化メチレン/メタノール=5/1)で精製して標記化合物(70mg)を得た。

【0165】

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

3.0-3.15(2H, m), 3.2-3.35(1H, m), 3.35-3.6(5H, m), 3.71(1H, dd, J=12.2Hz, 5.2Hz), 3.88(1H, dd, J=12.2Hz, 1.9Hz), 5.64(1H, d, J=7.2Hz), 6.76(1H, d, J=6.8Hz)

z), 7.15-7.25 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 8.35-8.4 (2H, m)

【0166】

(参考例5)

4-(4-ブロモフェニル)-2-ブタノン

4-ブロモアニリン (1.8 g) の濃塩酸 (4.5 mL) 懸濁液に氷冷下重硝酸ナトリウム (0.76 g) の水 (1.68 mL) 溶液を加え、同温で1時間攪拌しジアゾニウム塩を調製した。10%三塩化チタンの塩酸 (20-30%) 溶液 (25 mL) に氷冷下、窒素ガスをバブリングしながらN, N-ジメチルホルムアミド (23 mL) を30分かけて滴下した後、メチルビニルケトン (1.28 mL) を加えた。ついで反応混合物に上述のジアゾニウム塩を含む混合物を氷冷下加え、1時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、抽出物を3%炭酸ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製することにより標記化合物 (1.27 g) を得た。

【0167】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.13 (3H, s), 2.7-2.8 (2H, m), 2.8-2.9 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

【0168】

(参考例6)

2-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4-(2-フェニルエチル)ピリジン

4-フェニル-2-ブタノン (1 g)、シアノ酢酸メチル (0.77 g)、酢酸 (0.29 mL)、酢酸アンモニウム (0.11 g) およびトルエン (10 mL) の混合物を発生する水分を除去しながら一晩加熱還流した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより2-シアノ-3-メチル-5-フェニル-2-ペンテン酸メチル (1.35 g) を得た。これにメタノール (10 mL) およびN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (0.95 mL) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸 (8 mL) および30%臭化水素酸酢酸溶液 (5.9 g) を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水 (2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2回)、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=6/1) で精製することにより標記化合物 (1.7 g) を得た。

【0169】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.85-2.95 (4H, m), 3.97 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=5.0Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=5.0Hz)

【0170】

(参考例7)

2-ブロモ-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-メトキシカルボニルピリジン

4-フェニル-2-ブタノンの代わりに4-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ブタノンを用いて参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

【0171】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.8-2.9 (4H, m), 3.97 (3H, s), 4.75 (1H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (3H, m), 8.25 (1H, d, J=5.0Hz)

【0172】

(参考例 8)

2-ブロモ-4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-3-メトキシカルボニルピリジン

4-フェニル-2-ブタノンの代わりに4-(4-ブロモフェニル)-2-ブタノンを用いて参考例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0173】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.8-2.9 (4H, m), 3.96 (3H, s), 6.95-7.05 (3H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=5.1Hz)

【0174】

(参考例 9)

4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-オール

2-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4-(2-フェニルエチル)ピリジン (1.42 g)、ヒドラジン-水和物 (0.65 mL) およびN-メチルピロリドン (10 mL) の混合物を 100℃で2時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.74 g) を得た。

【0175】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

2.9-3.0 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=4.8Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 8.25 (1H, d, J=4.8Hz)

【0176】

(参考例 10)

4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-オール

2-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4-(2-フェニルエチル)ピリジンの代わりに2-ブロモ-4-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-3-メトキシカルボニルピリジンを用いて参考例 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0177】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.95-3.05 (2H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 6.78 (1H, d, J=4.8Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=4.8Hz)

【0178】

(参考例 11)

4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-オール

2-ブロモ-3-メトキシカルボニル-4-(2-フェニルエチル)ピリジンの代わりに2-ブロモ-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-メトキシカルボニルピリジンを用いて参考例 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0179】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

2.8-2.9 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 6.6-6.7 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=4.8Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=4.8Hz), 9.12 (1H, s)

【0180】

(参考例 12)

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-オール

2-ブロモ-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-メトキシカルボニルピリジン (1 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.49 g) およびベンジルブロミド (0.37 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水 (2回) および飽和

食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にN-メチルピロリドン (10 mL) およびヒドラジン-水和物 (0.38 mL) を加え、100℃で6時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.71 g) を得た。

## 【0181】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

2.85-2.95 (2H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.8 (1H, d, J=4.8Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.5 (4H, m), 8.25 (1H, d, J=4.8Hz)

## 【0182】

(参考例13)

4- {2- [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オール

ベンジルブロミドの代わりにベンジル 3-ブロモプロピルエーテルを用いて参考例12と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0183】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=6.3Hz), 4.0 (2H, t, J=6.5Hz), 4.48 (2H, s), 6.75-6.85 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.25-7.4 (5H, m), 8.25 (1H, d, J=4.7Hz)

## 【0184】

(実施例7)

4- (2-フェニルエチル) -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- (2-フェニルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オール (0.59 g)、炭酸カリウム (0.68 g)、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-α-D-グルコピラノシルブロミド (1.71 g) およびアセトニトリル (10 mL) の混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水 (2回) および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1) で精製することにより標記化合物 (0.22 g) を得た。

## 【0185】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.95-3.1 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=12.4Hz, 5.2Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.0Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.05 (1H, d, J=8.3Hz), 6.71 (1H, d, J=4.9Hz), 7.15-7.35 (5H, m), 8.31 (1H, d, J=4.9Hz), 10.07 (1H, brs)

## 【0186】

(実施例8)

4- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- (2-フェニルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オールに代わって4- [2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オールを用いて実施例7と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0187】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3



.3 (2H, m), 3.95-4.0 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=12.5Hz, 5.2Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.7Hz), 5.05 (2H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=7.9Hz), 6.7 (1H, d, J=4.8Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.5 (5H, m), 8.3 (1H, d, J=4.8Hz)

【0188】

(参考例14)

4- {2- [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} -3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- (2-フェニルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オールの代わりに4- {2- [4- (3-ベンジルオキシプロポキシ) フェニル] エチル} -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オールを用いて実施例7と同様の方法で標記化合物を得た。

【0189】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.67 (2H, t, J=6.1Hz), 3.95-4.0 (1H, m), 4.06 (2H, t, J=6.3Hz), 4.13 (1H, dd, J=12.4Hz, 4.8Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.9Hz), 4.53 (2H, s), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=7.9Hz), 6.7 (1H, d, J=4.8Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m), 8.29 (1H, d, J=4.8Hz)

【0190】

(実施例9)

4- [2- (4-ブromoフェニル) エチル] -3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- (2-フェニルエチル) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オールの代わりに4- [2- (4-ブromoフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オールを用いて実施例7と同様の方法で標記化合物を得た。

【0191】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05 (9H, s), 1.08 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.9-3.1 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 4.05-4.2 (2H, m), 4.2-4.3 (1H, m), 5.2-5.4 (2H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.13 (1H, d, J=7.9Hz), 6.85 (1H, d, J=4.8Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=4.8Hz)

【0192】

(実施例10)

4- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -3- (2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-オール (3.48 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (55 mL) に100℃で攪拌し、溶解させた。溶液を室温まで冷却し、炭酸カリウム (3.77 g) および2, 3, 4, 6-テトラ- $\text{O}$ -ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド (9.48 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2~1/1~2/3) で精製することにより標記化合物 (2.26 g) を得た。

【0193】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.05 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.9-3.0 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 5.07 (1H, brs), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.55 (2H, m), 6.01 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.65-6.75 (3H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 8.31 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 10.06 (1H, s)

## 【0194】

(実施例 11)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-フェニルエチル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (0.26 g) のメタノール (5 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.067 mL) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.04 mL) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより標記化合物 (91 mg) を得た。

## 【0195】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.15 (2H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.2\text{Hz}$ ), 3.88 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.72 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (4H, m), 8.27 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ )

## 【0196】

(実施例 12)

1-カルバモイルメチル-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (73 mg) のアセトン (4 mL) 溶液に炭酸セシウム (56 mg)、2-ブromoアセトアミド (18 mg) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1~10/1) で精製することにより4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1-カルバモイルメチル-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (63 mg) を得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.027 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、析出した結晶を濾取した。結晶をメタノールで洗浄後、減圧下乾燥して4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1-カルバモイルメチル-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (25 mg) を得た。これにメタノール (1 mL)、テトラヒドロフラン (1 mL) および10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (13 mg) を得た。

## 【0197】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.0 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.69 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 3.87 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 4.98 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.03 (1H, d,  $J=17.2\text{Hz}$ ), 5.75 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.65-6.7 (2H, m), 6.9 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 8.3 (1H, d,  $J=4.9\text{Hz}$ )

## 【0198】

(実施例 13)

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-1-カルボキシメチル-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ

—O—ピバロイル— $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—1H—ピラゾロ〔3, 4—b〕ピリジン (0.43 g) のアセトン (7 mL) 溶液に炭酸セシウム (0.33 g)、2—ブromo酢酸メチル (0.072 mL) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n—ヘキサン/酢酸エチル=2/1~3/2) で精製して4—〔2—(4—ベンジルオキシフェニル) エチル〕—1—メトキシカルボニルメチル—3—(2, 3, 4, 6—テトラ—O—ピバロイル— $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—1H—ピラゾロ〔3, 4—b〕ピリジン (0.42 g) を得た。これをメタノール (10 mL) —テトラヒドロフラン (5 mL) 混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.3 mL) を加え、55℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸 (17 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (0.16 g) を得た。

## 【0199】

<sup>1</sup>H—NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

2.9–3.1 (2H, m), 3.15–3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.1Hz), 3.86 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.3Hz), 5.0–5.15 (4H, m), 5.74 (1H, d, J=8.1Hz), 6.85–6.95 (3H, m), 7.15–7.2 (2H, m), 7.25–7.45 (5H, m), 8.29 (1H, d, J=4.6Hz)

## 【0200】

(実施例14)

3—( $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—4—〔2—(4—ヒドロキシフェニル) エチル〕—1—(N, N—ジメチルカルバモイルメチル)—1H—ピラゾロ〔3, 4—b〕ピリジン

4—〔2—(4—ベンジルオキシフェニル) エチル〕—1—カルボキシメチル—3—( $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—1H—ピラゾロ〔3, 4—b〕ピリジン (50 mg) のN, N—ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液にジメチルアミン塩酸塩 (9 mg)、1—ヒドロキシベンゾトリアゾール (14 mg)、1—エチル—3—(3—ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (34 mg) およびトリエチルアミン (0.049 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~8/1) で精製し、4—〔2—(4—ベンジルオキシフェニル) エチル〕—3—( $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—1—(N, N—ジメチルカルバモイルメチル)—1H—ピラゾロ〔3, 4—b〕ピリジン (27 mg) を得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (20 mg) を得た。

## 【0201】

<sup>1</sup>H—NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

2.85–3.05 (5H, m), 3.1–3.55 (8H, m), 3.55–3.65 (1H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.5Hz), 3.86 (1H, dd, J=12.2Hz, 1.8Hz), 5.24 (1H, d, J=17.0Hz), 5.28 (1H, d, J=17.0Hz), 5.71 (1H, d, J=7.9Hz), 6.65–6.75 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=4.9Hz), 7.0–7.1 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.9Hz)

## 【0202】

(実施例15)

3—( $\beta$ —D—グルコピラノシルオキシ)—4—〔2—(4—ヒドロキシフェニル) エチル〕—1—(N—フェニルカルバモイルメチル)—1H—ピラゾロ〔3, 4—b〕ピリジン

ジメチルアミン塩酸塩の代わりにアニリンを用いて実施例14と同様の方法で標記化合

物を得た。

【0203】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.65 (6H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.3Hz), 3.85 (1H, dd, J=12.0Hz, 1.8Hz), 5.15 (1H, d, J=17.0Hz), 5.22 (1H, d, J=17.0Hz), 5.76 (1H, d, J=7.9Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=5.1Hz), 7.0-7.15 (3H, m), 7.25-7.35 (2H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=5.1Hz)

【0204】

(実施例 16)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (49 mg) のメタノール (4 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (0.056 mL) を加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.033 mL) を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製して4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (25 mg) を得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (16 mg) を得た。

【0205】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.6 (6H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.2Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 5.7 (1H, d, J=8.0Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=4.6Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.6Hz)

【0206】

(参考例 15)

1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-(2-フェニルエチル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-(2-フェニルエチル)-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (98 mg) のアセトン (4 mL) 溶液に炭酸セシウム (87 mg)、ベンジル2-ブロモエチルエーテル (0.032 mL) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより標記化合物 (0.11 g) を得た。

【0207】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.02 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.9-3.1 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=12.8Hz, 1.8Hz), 4.45-4.7 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.55 (2H, m), 6.02 (1H, d, J=7.8Hz), 6.66 (1H, d, J=4.8Hz), 7.15-7.4 (10H, m), 8.28 (1H, d, J=4.8Hz)

【0208】

(実施例 17)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジンの代わりに1-(2-ベンジルオキシエチル)-4-(2-フェニルエチル)-

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを用いて実施例16と同様の方法で標記化合物を得た。

【0209】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.95-3.15 (2H, m), 3.2-3.55 (5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.6Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 3.95 (2H, t, J=5.6Hz), 4.4-4.5 (2H, m), 5.77 (1H, d, J=7.8Hz), 6.86 (1H, d, J=4.9Hz), 7.1-7.2 (1H, m), 7.2-7.3 (4H, m), 8.28 (1H, d, J=4.9Hz)

【0210】

(実施例18)

4-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

4-{2-[4-(3-ベンジルオキシプロポキシ)フェニル]エチル}-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.4 g) をテトラヒドロフラン (6 mL) -メタノール (6 mL) 混合溶媒に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (160 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (0.36 g) を得た。

【0211】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 2.0-2.1 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.25 (4H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.04 (1H, d, J=7.9Hz), 6.71 (1H, d, J=4.7Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 8.31 (1H, d, J=4.7Hz)

【0212】

(実施例19)

4-[2-(4-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

4-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.22 g) およびトリエチルアミン (0.056 mL) の塩化メチレン (4 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホンクロリド (0.025 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより4-{2-[4-(3-メタンスルホンオキシプロポキシ)フェニル]エチル}-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを得た。これをアセトニトリル (3 mL) -エタノール (3 mL) 混合溶媒に溶解し、2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド (0.14 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、60℃で三日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1~10/1) で精製して4-[2-(4-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.12 g) を得た。これをメタノール (6 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.077 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (0

0.34 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製して標記化合物 (62 mg) を得た。

# 【0213】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.37 (6H, s), 1.9-2.05 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.1Hz), 2.9-3.05 (2H, m), 3.15-3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.0Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 4.04 (2H, t, J=6.0Hz), 5.71 (1H, d, J=7.8Hz), 6.8-6.9 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=5.0Hz)

# 【0214】

(実施例 20)

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [2- (4- {3- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] プロポキシ} フェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドの代わりに 1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンをういて実施例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0215】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.9-2.05 (2H, m), 2.4-3.05 (14H, m), 3.15-3.65 (6H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.88 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 4.0 (2H, t, J=6.0Hz), 5.7 (1H, d, J=8.1Hz), 6.75-6.9 (3H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=4.6Hz)

# 【0216】

(実施例 21)

4- (2- {4- [(E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル} エチル) -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- [2- (4-プロモフェニル) エチル] -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (0.27 g)、3-ブテン酸 (56 mg)、トリエチルアミン (0.23 mL)、酢酸パラジウム (II) (7 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (20 mg) のアセトニトリル (5 mL) 混合物をアルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を 1 mol/L 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して標記化合物 (0.19 g) を得た。

# 【0217】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 3.0-3.1 (2H, m), 3.15-3.35 (4H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.9Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.03 (1H, d, J=7.8Hz), 6.2-6.3 (1H, m), 6.47 (1H, d, J=15.9Hz), 6.56 (1H, d, J=4.8Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.2-7.25 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=4.8Hz)

# 【0218】

(実施例 22)

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [2- (4- {3- [(S)-2-ヒドロキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

4- (2- {4- [(E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル} エチル) -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (0.19 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に (S)-2-アミノ-1-プロパノール (52 mg)、1-ヒドロキ

シベンゾトリアゾール (94 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.13 g) およびトリエチルアミン (0.03 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1) で精製し、4-[2-(4-{(E)-3-[(S)-2-ヒドロキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロパー-1-エニル}フェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (78 mg) を得た。得られた化合物 (60 mg) をメタノール (1.3 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (6 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して4-[2-(4-{3-[(S)-2-ヒドロキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (58 mg) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.03 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.07 mL) を加え、減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製して標記化合物 (26 mg) を得た。

## 【0219】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.12 (3H, d, J=6.7Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.59 (2H, t, J=7.7Hz), 2.9-3.1 (2H, m), 3.15-3.3 (1H, m), 3.3-3.65 (7H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.2Hz), 3.85-4.0 (2H, m), 5.72 (1H, d, J=7.8Hz), 6.87 (1H, d, J=4.9Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.9Hz)

## 【0220】

(実施例23)

3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン (1.6 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液にトリエチルアミン (0.44 mL) およびピバロイルクロリド (0.31 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより標記化合物 (1.76 g) を得た。

## 【0221】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.35 (9H, s), 2.9-3.1 (2H, m), 3.15-3.35 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=12.6Hz, 1.7Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 5.4-5.55 (2H, m), 6.06 (1H, d, J=7.9Hz), 6.7 (1H, d, J=4.8Hz), 6.95-7.0 (2H, m), 7.15-7.2 (2H, m), 8.32 (1H, d, J=4.8Hz), 10.3 (1H, s)

## 【0222】

(実施例24)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-イソプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

3-(2,3,4,6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]

] ピリジン (84 mg) のアセトン (1.5 mL) 溶液に炭酸セシウム (0.11 g) および 2-ヨードプロパン (0.03 mL) を加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 2/1) で精製して 1-イソプロピル-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (61 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、0.04 mL) を加え、60℃ で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製して標記化合物 (26 mg) を得た。

#### 【0223】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.48 (6H, d, J=6.6Hz), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.7 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 5.05-5.2 (1H, m), 5.78 (1H, d, J=7.4Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=4.7Hz), 7.0-7.15 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=4.7Hz)

#### 【0224】

(実施例 25)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

2-ヨードプロパンの代わりに 1-ブロモ-2-メトキシエタンを用いて実施例 24 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0225】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.4 (5H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.2Hz), 3.81 (2H, t, J=5.7Hz), 3.87 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.1Hz), 4.4-4.55 (2H, m), 5.75 (1H, d, J=7.7Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=4.7Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.7Hz)

#### 【0226】

(実施例 26)

1-ベンジル-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

2-ヨードプロパンの代わりにベンジルブロミドを用いて実施例 24 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0227】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=15.7Hz), 5.57 (1H, d, J=15.7Hz), 5.73 (1H, d, J=7.9Hz), 6.6-6.7 (2H, m), 6.87 (1H, d, J=4.9Hz), 7.0-7.3 (7H, m), 8.3 (1H, d, J=4.9Hz)

#### 【0228】

(実施例 27)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-(2-フェニルエチル)-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

2-ヨードプロパンの代わりに 1-ブロモ-2-フェニルエタンを用いて実施例 24 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0229】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.85-3.0 (2H, m), 3.1-3.25 (3H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.74 (1H, dd, J=12.2Hz, 4.8Hz), 3.89 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 4.45-4.6 (2H, m), 5.75 (1H, d, J=7.5Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.77 (1H, d, J=4.9Hz), 7.1-7.25 (7H, m), 8.18 (1H, d, J=4.9Hz)



## 【0230】

(実施例 28)

1- (3-カルボキシプロピル) -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

ベンジルアルコール (1 mL) およびトリエチルアミン (2.69 mL) の塩化メチレン (15 mL) 溶液に氷冷下 4-ブromo酪酸クロリド (1.68 mL) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=8/1) で精製することにより 4-ブromo酪酸ベンジル (2.45 g) を得た。3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (0.17 g) のアセトン (3 mL) 溶液に炭酸セシウム (0.16 g)、4-ブromo酪酸ベンジル (0.1 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で二日間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1~3/1) で精製することにより 1- (3-ベンジルオキシカルボニルプロピル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (0.14 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~塩化メチレン/メタノール=15/1) で精製することにより標記化合物 (95 mg) を得た。

## 【0231】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.04 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.35 (9H, s), 2.15-2.3 (2H, m), 2.3-2.45 (2H, m), 2.8-3.4 (4H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.31 (1H, dd, J=12.2Hz, 1.7Hz), 4.35-4.55 (2H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=8.1Hz), 6.7 (1H, d, J=4.9Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.9Hz)

## 【0232】

(実施例 29)

1- (3-カルバモイルプロピル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン

1- (3-カルボキシプロピル) -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (95 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液にジ tert-ブチルジカーボネート (90 mg)、ピリジン (0.033 mL) および炭酸水素アンモニウム (33 mg) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~塩化メチレン/メタノール=15/1) で精製して 1- (3-カルバモイルプロピル) -3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [2- (4-ピバロイルオキシフェニル) エチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (80 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (0.05 mL) を加え、60℃で一晩撹拌した。反応混合物に酢酸 (0.025 mL) を加え減圧下濃縮後、残渣を飽和炭酸カリウム水溶液に溶解し、ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製した

。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝5／1～3／1）でさらに精製することにより標記化合物（23mg）を得た。

#### 【0233】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.05-2.3 (4H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.65 (5H, m), 3.7 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.7Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.0Hz), 4.3-4.45 (2H, m), 5.76 (1H, d, J=8.0Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=4.8Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=4.8Hz)

#### 【0234】

(実施例30)

1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (1g) のアセトン (10mL) 溶液に炭酸セシウム (0.78g)、ベンジル3-ブロモプロピルエーテル (0.32mL) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～2／1）で精製することにより1-(3-ベンジルオキシプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.77g) を得た。これをメタノール (10mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.25g) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～1／2）で精製することにより標記化合物 (0.54g) を得た。

#### 【0235】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.03 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.9-2.1 (2H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.1-3.35 (2H, m), 3.35-3.55 (2H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J=12.4Hz, 1.7Hz), 4.49 (2H, t, J=6.1Hz), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=7.9Hz), 6.68 (1H, d, J=4.8Hz), 6.95-7.0 (2H, m), 7.15-7.2 (2H, m), 8.26 (1H, d, J=4.8Hz)

#### 【0236】

(実施例31)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (40mg) のメタノール (2mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.04mL) を加え、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物 (18mg) を得た。

#### 【0237】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.0-2.1 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.6 (6H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.0Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.0Hz), 4.43 (2H, t, J=6.8Hz), 5.74 (1H, d, J=7.7Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=4.8Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=4.8Hz)

#### 【0238】

## (実施例 32)

1-(3-アミノプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.49 g) およびトリエチルアミン (0.11 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液にメタンスルホニルクロリド (0.051 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して1-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.53 g) を得た。得られた1-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (0.16 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液にアジ化ナトリウム (16 mg) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して1-(3-アジドプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン (94 mg) を得た。これをテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (30 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (90 mg) を得た。

## 【0239】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.03 (9H, s), 1.13 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.9-2.05 (2H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.85-3.1 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.7Hz), 4.22 (1H, dd, J=12.5Hz, 1.8Hz), 4.3-4.55 (2H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=8.2Hz), 6.65 (1H, d, J=4.8Hz), 6.95-7.0 (2H, m), 7.15-7.25 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.8Hz)

## 【0240】

## (実施例 33)

1-(3-アミノプロピル)-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン

1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンの代わりに1-(3-アミノプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジンを用いて実施例 31 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0241】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.95-2.1 (2H, m), 2.55-2.7 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.65 (6H, m), 3.7 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.7Hz), 3.89 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 4.35-4.5 (2H, m), 5.73 (1H, d, J=7.9Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.86 (1H, d, J=4.9Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=4.9Hz)

## 【0242】

## (実施例34)

1-〔3-(2-アミノアセチルアミノ)プロピル〕-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン

1-(3-アミノプロピル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン (60 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に2-ベンジルオキシカルボニルアミノ酢酸 (17 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (11 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (26 mg) およびトリエチルアミン (0.037 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2~1/5) で精製し、1-〔3-(2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチルアミノ)プロピル〕-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン (48 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより1-〔3-(2-アミノアセチルアミノ)プロピル〕-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン (39 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.02 mL) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) および逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ m, 120 Å, 20×50 mm, 流速30 mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=90/10~10/90) で順次精製することにより標記化合物 (6 mg) を得た。

## 【0243】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

2.0-2.15 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.1-3.4 (6H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.7 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.88 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 4.3-4.45 (2H, m), 5.75 (1H, d, J=7.7Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=4.7Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=4.7Hz)

## 【0244】

## (実施例35)

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル〕-1-(2-ジメチルアミノエチル)-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン (75 mg) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液に2-ジメチルアミノエタノール (9 mg)、トリフェニルホスフィン (26 mg) およびアゾジカルボン酸ジエチル (40%トルエン溶液、0.059 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=15/1) で精製して1-(2-ジメチルアミノエチル)-3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-〔2-(4-ピバロイルオキシフェニル)エチル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン (79 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、

0.04 mL) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=5/1~1/1)で精製することにより標記化合物(16 mg)を得た。

【0245】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.3 (6H, s), 2.8-3.05 (4H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.5Hz), 3.86 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 4.47 (2H, t, J=6.7Hz), 5.75 (1H, d, J=7.8Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=4.6Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=4.6Hz)

【0246】

(実施例36)

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-1-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン

2-ジメチルアミノエタノールの代わりに4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリンを用いて実施例35と同様の方法で標記化合物を得た。

【0247】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.45-2.6 (4H, m), 2.8-3.05 (4H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.25-3.4 (1H, m), 3.4-3.65 (8H, m), 3.7 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.2Hz), 3.87 (1H, dd, J=12.2Hz, 1.9Hz), 4.48 (2H, t, J=6.6Hz), 5.74 (1H, d, J=8.0Hz), 6.65-6.75 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=4.7Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=4.7Hz)

【0248】

(試験例1)

ヒトSGLT1 活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Origene) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1(-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0249】

2) ヒトSGLT1 安定発現株の樹立

ヒトSGLT1 発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル-α-D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dとし、以後、200 μg/mLのG418存在下で培養した。

【0250】

3) メチル-α-D-グルコピラノシド (α-MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS1-5-11Dを3×10<sup>4</sup>個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5 mMトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) には、非放射ラベル体 (Sigma) と<sup>14</sup>Cラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) のα-MG混合物を最終濃度が1 mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1 mM α-MGを含む取り込み用緩衝液に添加

し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1の培地を除去し、前処置用緩衝液( $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液)を1穴あたり180 $\mu$ L加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴あたり75 $\mu$ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴あたり180 $\mu$ Lの洗浄用緩衝液(10mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液)で2回洗浄した。1穴あたり75 $\mu$ Lの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート(Packard)に移した。150 $\mu$ Lのマイクロシンチ40(Packard)を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント(Packard)にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>値)を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。

【0251】

【表1】

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 5	12
実施例 12	100

【0252】

(試験例2)

ヒトSGLT2 活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT2のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総RNA(Origene)を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、R. G. Wellsらにより報告されたヒトSGLT2(ACCESSION: M95549, M95299)の2番から2039番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1(-)(Invitrogen)のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0253】

2) ヒトSGLT2 安定発現株の樹立

ヒトSGLT2 発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法(Effectene Transfection Reagent: QIAGEN)にて導入した。1mg/mL G418(LIFE TECHNOLOGIES)にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS2-5Eとし、以後、200 $\mu$ g/mLのG418存在下で培養した。

【0254】

3) メチル $\alpha$ -D-グルコピラノシド( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS2-5Eを3 $\times$ 10<sup>4</sup>個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液(140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル]エタンスルホン酸、5mMトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む緩衝液pH7.4)には、非放射ラベル体(Sigma)と<sup>14</sup>Cラベル体(Amersham Pharmacia Biotech)の $\alpha$ -MGを最終濃度

が1 mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1 mM  $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を調製した。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液 ( $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液) を1穴あたり180  $\mu$ L加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、取り込み用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75  $\mu$ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180  $\mu$ Lの洗浄用緩衝液 (10 mM非ラベル体  $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液) で2回洗浄した。1穴当たり75  $\mu$ Lの0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。150  $\mu$ Lのマイクロシンチ40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンタートップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチルー  $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチルー  $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>値) を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表2の通りである。

【0255】

【表2】

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 4	90
実施例 17	68

【産業上の利用可能性】

【0256】

本発明の前記一般式 (I) で表される含窒素縮合環誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒト SGLT 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療剤を提供することができる。

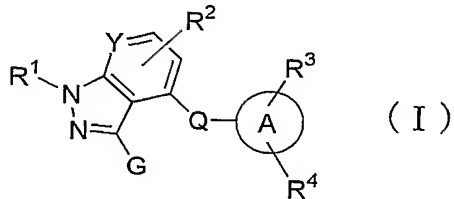
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】 ヒト SGLT 活性阻害作用を発現し、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な含窒素縮合環誘導体を提供する。

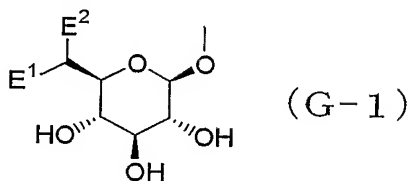
## 【解決手段】

## 【化 1】



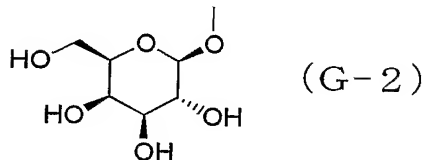
〔 $R^1$ はH、置換可アルキル基、アルケニル基等； $R^2$ はH、ハロゲン原子又はアルキル基； $R^3$ 及び $R^4$ はH、OH、ハロゲン原子、置換可アルキル基等；YはCH又はN；Qはアルキレン、アルケニレン等；環Aはアリール基又はヘテロアリール基；Gは

## 【化 2】



又は

## 【化 3】



〔 $E^1$ はH、F、OH； $E^2$ はH、F、メチル基等〕で表される化合物、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグ。

【選択図】 なし



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 6 1 4 2 6
受付番号	5 0 4 0 0 3 6 2 1 7 5
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 3 月 5 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成 1 6 年 3 月 4 日
-------	------------------

特願 2 0 0 4 - 0 6 1 4 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 0 4 5 6 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号

氏 名

キッセイ薬品工業株式会社